

Cavins: 胞膜窖相关蛋白新视野

史丹¹, 刘艳¹, 廉馨¹, 邹伟^{1,2}

1 辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁 大连 116081

2 辽宁省生物技术与分子药物研发重点实验室, 辽宁 大连 116081

史丹, 刘艳, 廉馨, 等. Cavins: 胞膜窖相关蛋白新视野. 生物工程学报, 2013, 29(11): 1531-1537.

Shi D, Liu Y, Lian X, et al. Cavins: new sights of caveolae-associated protein. 2013, 29(11): 1531-1537.

摘要: 胞膜窖 (Caveolae) 是细胞膜内陷形成的一种特殊的脂筏结构, 含有丰富的胆固醇和鞘磷脂, 并在调节细胞信号转导中发挥重要作用。大量的研究显示, caveolae 标志蛋白窖蛋白 (Caveolins) 在维持 caveolae 的结构及其功能的调节中发挥重要作用。然而, 最近研究发现 caveolae 的形成同样需要另一类蛋白家族 Cavins 蛋白家族的参与。此外, Cavins 蛋白家族成员之一 Cavin-1 能够与 Caveolins 主要成员窖蛋白-1 (Caveolin-1) 相互作用参与调节 caveolae 的结构和功能。文中将就近年来 Cavins 与 Caveolins 的关系及其在调节 caveolae 中的作用研究进展进行综述。

关键词: Cavins, Cavin-1, 窖蛋白-1, 胞膜窖

Cavins: new sights of caveolae-associated protein

Dan Shi¹, Yan Liu¹, Xin Lian¹, and Wei Zou^{1,2}

1 College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, Liaoning, China

2 Liaoning Key Laboratories of Biotechnology and Molecular Drug Research & Development, Dalian 116081, Liaoning, China

Abstract: Caveolae are specialized lipid rafts that form flask-shaped invaginations of the plasma membrane. Many researches show that caveolae are involved in cell signaling and transport. Caveolin-1 is the major coat protein essential for

Received: December 24, 2012; **Accepted:** July 29, 2013

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Nos. 30570225, 30970353), Key Laboratory Project of Department of Education of Liaoning Province, China (No. LS2010095), the College Students' Innovative Project of Educational Department, Liaoning Province, China (No. CSXL201210165007).

Corresponding author: Wei Zou. Tel: +86-411-85827080; E-mail: weizou60@126.com

国家自然科学基金 (Nos. 30570225, 30970353), 辽宁省教育厅重点实验室项目 (No. LS2010095), 辽宁省教育厅大学生创新项目 (No. CSXL201210165007) 资助。

网络出版时间: 2013-09-12 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20130912.0213.001.html>

the formation of caveolae. Recently, several reports indicated that the other caveolae-associated proteins, Cavins, are required for caveola formation and organization. It's worth noting that Cavin-1 could cooperate with Caveolin-1 to accommodate the structural integrity and function of caveolae. Here, we reviewed that the relationship between Cavins and Caveolins and explore the role of them in regulating caveolae.

Keywords: Cavins, Cavin-1, Caveolin-1, caveolae

自 1953 年发现 caveolae 以来, 其特殊结构和功能引起了人们极大的兴趣。Caveolae 是细胞质膜内陷形成的直径为 50~100 nm Ω 形状的结构, 作为质膜上一种特殊形式的脂筏, 其通过集中或分离受体和信号转导中间传递分子来调节细胞信号转导, 并为一些激酶和磷酸酶调节其下游的信号分子提供微环境。Caveolae 失去功能会导致血脂异常、肌肉萎缩、癌症、糖尿病以及心血管疾病等^[1]。1992 年, Glenney 等首次发现并克隆出 caveolae 的第一个标志性蛋白 Caveolin/VIP21 (Caveolin-1/Cav-1)。哺乳动物 Caveolins 蛋白家族 Caveolin-1/(Cav-1)、Caveolin-2/(Cav-2) 和 Caveolin-3/(Cav-3) 是分子量为 18~24 kDa 的膜蛋白, 其含有类似的 N 末端和 C 末端结构, 并通过脚手架 (Caveolin scaffolding domain, CSD) 结构域实现蛋白与蛋白之间的相互作用。在大多数的细胞以及心血管系统所有的细胞中均有 Cav-1 和 Cav-2 的表达, 而 Cav-3 主要存在于心肌和骨骼肌细胞中^[2-4], 并在肌肉特异性激酶信号通路中发挥重要作用^[5]。

Cavin-1 又称为 PTRF (Polymerase transcript release factor, PTRF), 最初被定义为聚合酶 I 转录释放因子。RNA 聚合酶 I 终止转录涉及终止转录复合物的延伸及转录复合物从模板上释放下来两个过程。而已终止的复合物的解离需要一种细胞因子的参与, 即 PTRF^[6-7]。PTRF 作为转录释放因子的功能已被大家所熟知。

然而, Hill 等和 Liu 等^[8-9]在 2008 年研究发现, caveolae 的形成同时需要另一类蛋白 Cavins 蛋白, 特别是之前报道的 PTRF 的参与, 其功能主要是作为支架蛋白同时能够调节 caveolae 的结构和功能。随着 Caveolins 和 Cavins 研究的逐渐深入, caveolae 的功能及其机制得到更深入的了解。文中将就近年来国内外 caveolae 相关蛋白 Caveolins 和 Cavins 的研究进展以及两者之间相互作用关系进行综述。

1 Cavins 与 caveolae

2001 年, Vinten 等^[10]利用免疫金标记技术发现, 在大鼠脂肪细胞的 caveolae 中存在一种含量丰富的、分子量为 60 kDa 的蛋白, 这种蛋白并不受胰岛素刺激的影响。直至 2008 年, Hill 等和 Liu 等^[8-9]将其定义为 caveolae 相关蛋白——Cavins 蛋白。Cavins 蛋白家族包括 Cavin-1 (Polymerase transcript release factor, PTRF)、Cavin-2 (Serum deprivation protein response, SDPR)、Cavin-3 (Serum deprivation response-related gene product that binds to c-kinase, SRBC) 和 Cavin-4 (Muscle-restricted coiled-coil protein, MURC)。所有的 Cavins 都能与磷脂酰乙醇胺结合, 并且通过亮氨酸拉链状的结构实现蛋白与蛋白之间的相互作用^[11]。

在哺乳动物中, 基因敲除 *cavin-1* 会降低 caveolae 的密度。*cavin-1* 基因敲除的细胞中 Caveolins 蛋白仍然留在质膜上, 但是显示出其

侧向移动增加并加速溶酶体降解。Caveolae 的形成需要 Cavin-1 的参与,使移动的 Caveolins 蛋白进入固定的 caveolae 中。基因沉默 *cavin-1* 会破坏 caveolae 的结构^[8-9]。Liu 等^[9]利用小 RNA 干扰的方法研究发现,在 HEK293-Cav-1 细胞中过表达 Cavin-1 以及在脂肪细胞中敲除 *cavin-1* 能够分别提高和降低 Cav-1 的表达水平;在体外培养的细胞中过表达 Cavin-1 能引起 Cav-1 的表达水平升高;基因敲除 *cavin-1* 降低 Cav-1 的表达水平^[12]。

Cavins 蛋白家族的其他成员在调节 caveolae 的形成、大小以及动力学特征中同样发挥重要作用^[13-15]。Cavin-1 和 Cav-1 的稳定表达需要 Cavin-2 的参与,Cavin-1 与 Cav-1 的相互作用可能是通过 Cavin-2 实现的。Hansen 等^[13]利用免疫共沉淀的方法发现,在体内 Cavin-1 直接与 Cavin-2 相互作用并与 Cav-1 一起形成复合物,从而稳定 caveolae 的结构。过表达 Cavin-2 将诱导 caveolae 发生形变,促使细胞膜卷曲。Cavin-3 在心肌细胞中高表达,在肝脏及脑等其他 caveolae 蛋白表达水平较低的细胞中也均有表达。Cavin-4 主要在肌细胞中表达较多,在人类肌肉疾病中 Cav-3 功能紊乱,同时 Cavin-4 的分布也受到干扰,使 Cavin-4 作为 caveolae 蛋白成为新的肌肉疾病的指示者^[15]。

2 Caveolins 与 caveolae

内皮细胞一氧化氮合成酶 (eNOS) 是存在于质膜 caveolae 上的一个非受体蛋白,能够直接与 CSD 相互作用^[11]。相关研究显示,Cav-1 对 eNOS 的活性具有负调控作用:Cav-1 和 caveolae 的缺失会导致 eNOS 的活性增强,NO

释放量增加;Cav-1 与 eNOS 相互作用抑制 eNOS 的活性,减少 NO 的产生^[11,16]。事实上一些研究报告用在体 Cav-1 基因敲除或 siRNA 干扰的方法证实,缺失或减少 Cav-1 能够增加白蛋白或其他大分子的运输;而用 eNOS 的抑制剂处理 Cav-1 基因敲除的小鼠能够降低由于 Cav-1 缺失对大分子运输增加的效应,说明 Cav-1 可能是通过调节 eNOS 的活性来控制大分子的运输^[16]。Cav-1 的表达与血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 的表达呈正相关^[17]。已经发现血管内皮细胞生长因子受体-2 (VEGFR-2) 存在于 caveolae 中,Cav-1 能够减少 VEGF 刺激导致的血管再生,表明 Cav-1 参与血管再生的调节^[18]。骨骼肌细胞中 Cav-1 的表达同样也是肌肉再生的标志^[19]。

Cav-1 参与多种疾病相关信号通路的调节。环氧化酶 (Cox-2) 是炎症反应信号通路的中间传递分子,最近的研究结果显示,内质网中的 Cav-1 与 Cox-2 结合并加速其降解^[20];Caveolae 通过其介导的水闸蛋白-5 和咬合蛋白的内化作用参与脑内皮细胞障碍性功能紊乱,导致其通透性增加^[21];Cav-1 的缺失通过调节血管紧张素 TGF- β 信号通路促进肺的纤维化^[22];在鼠或人体内 Cav-1 缺失同样会导致脂质失调,包括一些脂肪代谢障碍等疾病^[23]。

与正常细胞相比,大多数癌细胞中 Cav-1 表达下调或缺失,且与肿瘤细胞的转移潜能呈负相关,这表明 Cav-1 可能是肿瘤的抑制因子^[24-25]。Cav-1 的缺失在正常的成纤维细胞向与癌症相关的成纤维细胞转化的过程中也发挥重要作用^[26]。本实验室前期研究结果表明,在乳腺上皮细胞 MCF10A 中基因沉默 Cav-1 会增

加细胞周期相关蛋白 Cyclin D1 的表达,加速细胞周期从 G1 期向 S 期转化,表明 Cav-1 表达下调可以改变哺乳动物的细胞周期进程^[27]。Cav-1 与乳腺的发育、乳腺细胞的转化和乳腺癌的发生也密切相关,Cav-1 可通过与雌激素受体相互作用抑制与增殖相关的信号通路从而控制乳腺细胞的转化^[28-30]。此外,Cav-1 也参与肿瘤细胞自噬的调节^[31]。需要指出的是 *Cav-1* 也可能扮演肿瘤促进因子的角色。在膀胱癌^[32]以及前列腺癌^[33]等癌症中,Cav-1 促进细胞增殖和浸润。

3 Cavins 和 Caveolins 的相互作用

3.1 Cavins 和 Caveolins 共同参与维持 caveolae 的结构

Cavins 是另外一类含量丰富的 caveolae 蛋白家族,协助 Cav-1、Cav-2 形成 caveolae 并维持其结构的稳定性^[34]。Cavin-1 与 Cavin-2 同时参与调整 caveolae 的形成。Cavin-1 会抑制 caveolae 膜管的形成,而 Cavin-2 会扩大 caveolae,通过促进和抑制膜的形变,两者共同调整 caveolae 的形成^[35]。此外,Breen 等^[36]研究发现,在 3T3-L1 脂肪细胞中,当胆固醇耗尽时,Cavin-2 发生快速降解,Cavin-1 从质膜向胞浆移动,并导致 caveolae 结构的消失。恢复质膜中 Cavin-2 的表达同时需要 Cavin-1 参与重新形成 caveolae 结构,表明 Cavin-2 与 Cavin-1 共同参与维持 caveolae 结构的稳定性。缺乏 Cavin-1 并不影响与其相结合的 Cav-1 和 Cav-3 的丰富度,然而在肥厚性幽门狭窄病人的成纤维细胞中,Cav-1 不能定位于细胞表面,用电子显微镜研究发现 caveolae 减少,剩余不到原来的 3%;利用原子力显微镜结合荧光显像技术证

实 caveolae 的确缺失,转染全长 *cavin-1* 后 caveolae 得到恢复^[37]。另外,Liu 等^[9]研究发现破坏细胞骨架会减少 Cavins 的表达,但并不影响 Cav-1 的数量,因此推测 Cavins 可能是通过细胞骨架来稳定 caveolae 结构。

3.2 Cavins 与 Caveolins 相互作用调节细胞功能

新近研究表明,Cavins 同样参与细胞多种功能的调节。Cavins 蛋白家族在不同的组织中表达水平不同,提示不同形式的 Cavins 复合物的存在决定了不同组织和细胞之间 caveolae 功能的差异性^[38]。但这一假设目前仍缺少直接的证据。

3.2.1 Cavins 与 Caveolins 相互作用调节细胞增殖与衰老

Hill 等^[39]在多种细胞中通过选择性地操纵 Cavin-1 和 Cav-1 的表达,发现其共同参与调节细胞的增殖和转移,且这种调节功能依赖于 caveolae 结构。*cavin-1* 基因沉默将提高内皮细胞中基本 NO 的释放量,阻止体内内皮细胞的增殖、迁移以及胚胎细胞的形态发生。其可能的原因是 *cavin-1* 基因沉默解除了 Cav-1 对 eNOS 的抑制作用;同样,在体外 Cavin-1 表达降低导致内皮细胞增殖、迁移、管状形成等血管生成表型的降低,而 Cav-1 的缺失同样能够刺激或者抑制血管生成^[34]。因此,这一发现可能反映了 Cavin-1 对 Cav-1 的作用。另有研究显示 Cavin-1 参与调节细胞衰老。2011 年,Bai 等^[40]研究发现在衰老的人成纤维细胞中 Cavin-1 表达增加,过表达 Cavin-1 能够诱导细胞衰老。几乎在同时,Daniela 等^[41]研究发现用 shRNA 的方法下调 Cavin-1 的表达能够抑制氧化应激诱导的早期衰老;另外,在受到氧化应激后,Mdm2 与 P53 发生解离,Mdm2 定位到细

胞膜上激活 P53/P21 信号通路这一过程中, 同样需要 Cavin-1 的参与。

3.2.2 Cavins 与 Caveolins 相互作用调节脂肪代谢

Cav-1 基因突变将导致 III 型先天脂肪代谢障碍。Kim 等^[42]研究发现 *Cav-1* 缺失的病人显示出身材矮小、低钙血症以及维生素 D 抵抗等特征。最近研究发现存在另外一种 IV 型先天脂肪代谢障碍, 是由于位于染色体 17q21 位点的 *PTRF* 的突变导致的^[43]。*cavin-1* 基因敲除的小鼠具有存活力和正常的体重, 但是甘油三酯的量高于正常水平, 脂肪组织块显著减少, 葡萄糖耐受性不良以及高胰岛素血症, 呈现出脂质营养不良性糖尿病的表型^[44]。

3.2.3 Cavins、Caveolins 与癌症

Cav-1 促进胰腺癌细胞的侵袭作用依赖于 Cavin-1, 基因沉默 *cavin-1* 会抑制胰腺癌细胞的侵袭、转移^[45]。Yi 等^[46]利用脂筏特异性染色等方法研究发现, 敲低 *cavin-1* 会导致多药耐药的人乳腺癌 MCF7 细胞质膜上脂筏结构减少, 且耐药性降低, 表明癌细胞的多药耐药性可能是通过脂筏中的 Cavin-1 实现的。最近发现 Angelo 等^[47]研究发现在正常的肺上皮细胞和非小细胞性肺癌细胞中, Cavin-1 的表达存在很大差异。因此, Cavin-1 有可能成为非小细胞性肺癌细胞潜在的生物标志和治疗靶点。在人类多种癌细胞中 *Cav-1* 发生突变或缺失, 最近的研究显示, 部分乳腺癌及其他类型的癌细胞中同样存在 Cavin-3 活性丧失的现象^[48]。Bai 等^[49]研究发现在乳腺癌细胞系以及乳腺肿瘤中 Cavins 蛋白家族 Cavin-1、Cavin-2、Cavin-3 均表达下调, 因此 Cavins 蛋白家族将有可能成为乳腺癌发展进程的指示者。

4 展望

Caveolae 中含有大量的调节细胞的信号分子, Caveolins 作为其标志蛋白, 参与细胞多种生命过程的调节。近年来越来越多的研究开始关注 caveolae、Caveolins、Cavins 在生理以及病理状态下对细胞的调节功能, Cavins 的这一发现使我们对 caveolae 的功能有了进一步的认识。Caveolins 不仅参与调节 caveolae 的相关功能, 有相关文献显示其在独立于 caveolae 功能外也发挥重要作用。同样的, Cavins 除与 Caveolins 相互作用外也有其独立的功能^[11]。这需要更精细的方法和更深入的研究来揭示其新功能, 从而为某些疾病的研究及其临床治疗提供新策略。

REFERENCES

- [1] Frank PG, Pavlides S, Cheung MW, et al. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(1): C242–248.
- [2] Couet J, Belanger MM, Roussel E, et al. Cell biology of caveolae and caveolin. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 49(3): 223–235.
- [3] Gratton JP, Bernatchez P, Sessa WC. Caveolae and caveolins in the cardiovascular system. *Circ Res*, 2004, 94(11): 1408–1417.
- [4] Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, et al. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev*, 2004, 84(4): 1341–1379.
- [5] Hezel M, de Groat WC, Galbiati F. Caveolin-3 promotes nicotinic acetylcholine receptor clustering and regulates neuromuscular junction activity. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(2): 302–310.
- [6] Jansa P, Mason SW, Hoffmann-Rohrer U, et al. Cloning and functional characterization of PTRF, a novel protein which induces dissociation of paused ternary transcription complexes. *EMBO J*, 1998, 17(10): 2855–2864.
- [7] Mason SW, Sander EE, Grummt I. Identification of a transcript release activity acting on ternary

- transcription complexes containing murine RNA polymerase I. *EMBO J*, 1997, 16(1): 163–172.
- [8] Hill MM, Bastiani M, Luetterforst R, et al. PTRF-Cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function. *Cell*, 2008, 132(1): 113–124.
- [9] Liu L, Pilch PF. A critical role of cavin (polymerase I and transcript release factor) in caveolae formation and organization. *J Biol Chem*, 2008, 283(7): 4314–4322.
- [10] Vinten J, Voldstedlund M, Clausen H, et al. A 60-kDa protein abundant in adipocyte caveolae. *Cell Tissue Res*, 2001, 305(1): 99–106.
- [11] Chidlow JH Jr, Sessa WC. Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2): 219–225.
- [12] Sáinz-Jaspeado M, Martín-Liberal J, Lagares-Tena L, et al. Caveolin-1 in sarcomas: friend or foe? *Oncotarget*, 2011, 2(4): 305–312.
- [13] Hansen CG, Bright NA, Howard G, et al. SDPR induces membrane curvature and functions in the formation of caveolae. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 807–814.
- [14] McMahon KA, Zajicek H, Li WP, et al. SRBC/cavin-3 is a caveolin adapter protein that regulates caveolae function. *EMBO J*, 2009, 28(8): 1001–1015.
- [15] Bastiani M, Liu L, Hill MM, et al. MURC/Cavin-4 and cavin family members form tissue-specific caveolar complexes. *J Cell Biol*, 2009, 185(7): 1259–1273.
- [16] Sowa G. Caveolae, caveolins, cavins, and endothelial cell function: new insights. *Front Physiol*, 2012, 2: 120.
- [17] Zhang ZB, Cai L, Zheng SG, et al. Overexpression of caveolin-1 in hepatocellular carcinoma with metastasis and worse prognosis: correlation with vascular endothelial growth factor, microvessel density and unpaired artery. *Pathol Oncol Res*, 2009, 15(3): 495–502.
- [18] Sonveaux P, Martinive P, DeWever J, et al. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor-induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis. *Circ Res*, 2004, 95(2): 154–161.
- [19] Kunert-Keil C, Gredes T, Lucke S, et al. Caveolin-1, caveolin-3 and VEGF expression in the masticatory muscles of mdx mice. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011, 49(2): 291–298.
- [20] Chen SF, Liou JY, Huang TY, et al. Caveolin-1 facilitates cyclooxygenase-2 protein degradation. *J Cell Biochem*, 2010, 109(2): 356–362.
- [21] Stamatovic SM, Keep RF, Wang MM, et al. Caveolae-mediated internalization of occludin and claudin-5 during CCL2-induced tight junction remodeling in brain endothelial cells. *J Biol Chem*, 2009, 284(28): 19053–19066.
- [22] Wang XM, Zhang Y, Kim HP, et al. Caveolin-1: a critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med*, 2006, 203(13): 2895–2906.
- [23] Garg A, Agarwal AK. Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1183–1185.
- [24] Engelman JA, Zhang XL, Galbiati F, et al. Chromosomal localization, genomic organization, and developmental expression of the murine caveolin gene family (Cav-1, -2, and -3). Cav-1 and Cav-2 genes map to a known tumor suppressor locus (6-A2/7q31). *FEBS Lett*, 1998, 429(3): 330–336.
- [25] Williams TM, Lisanti MP. Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer, and metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 288(3): C494–506.
- [26] Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Whitaker-Menezes D, et al. Tumor cells induce the cancer associated fibroblast phenotype via caveolin-1 degradation: implications for breast cancer and DCIS therapy with autophagy inhibitors. *Cell Cycle*, 2010, 9(12): 2423–2433.
- [27] Wang X, Feng S, Zhang H, et al. RNA interference-mediated caveolin-1 down-regulation decrease estrogen receptor alpha (ER α) signaling in human mammary epithelial cells. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(2): 761–768.
- [28] Zhang H, Zou W. Caveolin-1 and breast cancer. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2007, 23(1): 20–26 (in Chinese).
张洪, 邹伟. 窖蛋白与乳腺癌. *中国生物化学与分子生物学报*, 2007, 23(1): 20–26.
- [29] Wang Y, Feng S, Zou W. Caveolin-1, MMP-2 in the invasion and metastasis of breast cancer. *Chin*

- J Biochem Mol Biol, 2010, 26(4): 311–314 (in Chinese).
王洋, 封爽, 邹伟. 窖蛋白-1 基质金属蛋白酶-2 与乳腺肿瘤的侵袭和转移. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(4): 311–314.
- [30] Feng S, Wang Y, Wang X, et al. Caveolin-1 gene silencing promotes the activation of PI3K/AKT dependent on Eralpha36 and the transformation of MCF10ACE. *Sci China Life Sci*, 2010, 53(5): 598–605.
- [31] Liu Y, Wang Y, Shi D, et al. Autophagy and caveolin-1 in cancer: a review. *Chin J Biotech*, 2012, 28(8): 912–917 (in Chinese).
刘艳, 王洋, 史丹, 等. 肿瘤细胞的自噬和窖蛋白-1. 生物工程学报, 2012, 28(8): 912–917.
- [32] Fong A, Garcia E, Gwynn L, et al. Expression of caveolin-1 and caveolin-2 in urothelial carcinoma of the urinary bladder correlates with tumor grade and squamous differentiation. *Am J Clin Pathol*, 2003, 120(1): 93–100.
- [33] Li L, Yang G, Ebara S, et al. Caveolin-1 mediates testosterone-stimulated survival/clonal growth and promotes metastatic activities in prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2001, 61(11): 4386–4392.
- [34] Dávalos A, Fernández-Hernando C, Sowa G, et al. Quantitative proteomics of caveolin-1-regulated proteins: characterization of polymerase i and transcript release factor/CAVIN-1 IN endothelial cells. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(10): 2109–2124.
- [35] Verma P, Ostermeyer-Fay AG, Brown DA. Caveolin-1 induces formation of membrane tubules that sense actomyosin tension and are inhibited by polymerase I and transcript release factor/cavin-1. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(13): 2226–2240.
- [36] Breen MR, Camps M, Carvalho-Simoes F, et al. Cholesterol depletion in adipocytes causes caveolae collapse concomitant with proteosomal degradation of cavin-2 in a switch-like fashion. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e34516.
- [37] Rajab A, Straub V, McCann LJ, et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet*, 2010, 6(3): e1000874.
- [38] Hansen CG, Nichols BJ. Exploring the caves: cavins, caveolins and caveolae. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(4): 177–186.
- [39] Hill MM, Daud NH, Aung CS, et al. Co-regulation of cell polarization and migration by caveolar proteins PTRF/Cavin-1 and caveolin-1. *PLoS ONE*, 2012, 7(8): e43041.
- [40] Bai L, Deng X, Li J, et al. Regulation of cellular senescence by the essential caveolar component PTRF/Cavin-1. *Cell Res*, 2011, 21(7): 1088–1101.
- [41] Volonte D, Galbiati F. Polymerase I and transcript release factor (PTRF)/cavin-1 is a novel regulator of stress-induced premature senescence. *J Biol Chem*, 2011, 286(33): 28657–28661.
- [42] Kim CA, Delépine M, Boutet E, et al: Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1129–1134.
- [43] Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, et al: human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2623–2633.
- [44] Liu L, Brown D, McKee M, et al. Deletion of Cavin/PTRF causes global loss of caveolae, dyslipidemia, and glucose intolerance. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 310–317.
- [45] Liu L, Xu HX, Wang WQ, et al. Cavin-1 is essential for the tumor-promoting effect of caveolin-1 and enhances its prognostic potency in pancreatic cancer. *Oncogene*, 2013, doi:10.1038/onc.2013.223.
- [46] Yi JS, Mun DG, Lee H, et al. PTRF/cavin-1 is essential for multidrug resistance in cancer cells. *J Proteome Res*, 2013, 12(2): 605–614.
- [47] Gámez-Pozo A, Sánchez-Navarro I, Calvo E, et al. PTRF/cavin-1 and MIF proteins are identified as non-small cell lung cancer biomarkers by label-free proteomics. *PLoS ONE*, 2012, 7(3): e33752.
- [48] Lee JH, Byun DS, Lee MG, et al. Frequent epigenetic inactivation of hSRBC in gastric cancer and its implication in attenuated p53 response to stresses. *Int J Cancer*, 2008, 122(7): 1573–1584.
- [49] Bai L, Deng X, Li Q, et al. Down-regulation of the cavin family proteins in breast cancer. *J Cell Biochem*, 2012, 113(1): 322–328.

(本文责编 郝丽芳)